

Імунна відповідь дорослих людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією, на введення дифтерійного та правцевого анатоксинів (огляд літератури)

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(1):7-11. doi: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125629

Резюме. Зростання кількості людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією (ЛЖВ), і значне збільшення тривалості їх життя на фоні антиретровірусної терапії ставлять актуальні питання про вакцинацію цих пацієнтів. Для підготовки статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, Global Health, Google Scholar, CyberLeninka. Аналіз науково-практичної літератури свідчить, що у ЛЖВ досить часто спостерігається втрата імунологічної пам'яті про попередні імунізації і менш ефективна імунна відповідь навіть після відновлення імунної системи на фоні антиретровірусної терапії, що може вимагати вживання додаткових заходів, наприклад, таких як оцінка рівня специфічних антитіл, ревакцинація або збільшення дози вакцин. Цей огляд підкреслює необхідність вакцинації проти дифтерії та правця як важливої превентивної стратегії серед ЛЖВ дорослого віку.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; вакцинація; імунітет; дифтерія; правець; огляд

Люди, які живуть з ВІЛ-інфекцією (ЛЖВ), мають достатню тривалість життя, що наближається до тривалості життя імунокомпетентних осіб завдяки досягненням антиретровірусної терапії (АРТ). Так, за попередніми даними, у США та Європі більше половини ЛЖВ до 2020 року будуть старшими за 60 років. Наявність ефективної АРТ перетворило це смертельне захворювання на латентну інфекцію, що дає лікарям можливість звернути більшу увагу на потреби первинної допомоги ЛЖВ дорослого віку [1, 2].

Зрозуміло, що зростання невакцинованого прошарку населення через ВІЛ-інфекцію, у кінцевому підсумку, може призвести до зниження рівня колективного імунітету нижче від порога, необхідного для забезпечення епідемічного благополуччя [3, 4]. Особливе значення це має в нашій державі, де рівень охоплення щепленням взагалі найнижчий серед держав — членів Організації Об'єднаних Націй (ООН) [5].

Стосовно безпеки вакцинації ЛЖВ існує загальноприйнята думка: введення інактивованих вакцин є досить безпечним, а живі вакцини можуть бути небезпечні для осіб із вираженою імуносупресією, що є

тільки в осіб, які не отримують АРТ [3, 6]. Так, дифтерійні та правцеві анатоксини (АДП) являють собою інактивовані екзотоксини, тому не становлять ризику для ЛЖВ.

Отже, ряд важливих аспектів щодо вивчення стану антитоксичного імунітету в ЛЖВ у сучасних умовах залишається недостатньо вивченим. Відсутність на сьогодні наукових робіт у нашій країні із захищеності ЛЖВ дорослого віку від зазначених інфекційних захворювань надає цій проблемі особливу актуальність.

Дослідження показали, що імунні реакції на більшість вакцин суттєво знижуються у ЛЖВ. Але, окрім первинної відповіді, довготривале збереження захисту не задокументоване [7].

Дифтерія та правець належать до групи інфекцій, що ефективно керуються за допомогою засобів імунопрофілактики. При достатньо низькій інтенсивності епідемічного процесу дифтерії та правця серологічний контроль стану імунітету в системі епідеміологічного надзору за досліджуваними інфекціями, для об'єктивної оцінки та прогнозування епідемічної ситуації, є основоположним.

Мета огляду — надати наукове обґрунтування раціональної вакцинації проти дифтерії та правця на підставі аналізу сучасних світових медичних досліджень і практичних рекомендацій для ЛЖВ дорослого віку.

Оскільки дифтерія та правець не мають особливого зв'язку з ВІЛ-інфекцією, то рекомендації з вакцинації цієї групи в основному збігаються з рекомендаціями для загального населення [8], але, зважаючи на можливості відмінностей в імунному статусі ЛЖВ дорослого віку, це є дискусійним питанням.

Таким чином, основною проблемою «терапії супроводу та профілактики» у ЛЖВ дорослого віку є ефективність імунізації [9]. Імунна відповідь на вакцинацію проти дифтерії та правця порушена у ВІЛ-інфікованих осіб [10]. Дані S. Kerneis et al. (2014) показують, що у ЛЖВ дорослого віку з асимптомною інфекцією або клінічно вираженими ознаками її мають місце послаблені реакції імунної системи на ревакцинацію анатоксинами [7].

У ЛЖВ дорослого віку з клінічними проявами інфекції спостерігаються суттєві імунологічні порушення, включаючи гіпергаммаглобулінемію, зниження кількості та дисфункцію $CD4^+$ Т-лімфоцитів, послаблену відповідь Т-лімфоцитів на стимуляцію мітогенами, інтенсивні фенотипові та функціональні порушення у субпопуляції В-лімфоцитів і низьку відповідь гуморального імунітету [11]. У таких осіб порушено первинні та вторинні відповіді антигістогенезу, що може бути причинами різко зниженої ефективності імунізації. При відсутності АРТ має місце прогресування порушень як Т-, так і В-клітинного імунітету, що, насамперед, пригнічує синтез антитіл при стимуляції антигеном. Але якщо лімфоцити вже «зустрічались» з антигеном до інфікування ВІЛ, то реакції імунітету порушуються меншою мірою [12, 13]. Порушення імунної відповіді можуть бути більш вираженими в осіб, які до початку інфікування ВІЛ мали менше можливості контактувати з різними антигенами [7, 12]. У моделі ВІЛ-інфікування лімфоїдних тканин *ex vivo* було показано, що фенотипове переключення М-тропних на Т-тропні віруси асоційоване з незворотною дисфункцією В-клітин, тому інфікування Т-тропним ВІЛ частково анулює специфічний гуморальний імунітет до дифтерійних і правцевих анатоксинів [14–16].

У літературних даних наголошується, що взагалі ВІЛ-інфіковані особи добре переносять вакцинацію та інактивовані вакцини можуть використовуватись у них без особливих обмежень [7, 9, 12]. Анатоксини та рекомбінантні вакцини можуть вводитись незалежно від стадії захворювання та кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів [4, 12, 13]. Деякі автори вважають, що для найкращого ефекту у більшості випадків необхідно дочекатись відновлення імунної системи за допомогою АРТ та обов'язково проконтролювати відповідь на вакцинацію [8, 17]. Поодинокі дослідження [9, 10] вказували на транзиторне збільшення вірусного навантаження та зниження $CD4^+$ Т-лімфоцитів саме після введення анатоксинів, але ці показники нормалізувалися через 2–6 тижнів і, зазвичай, не спостерігалися серед тих, хто отримує АРТ. Подальший аналіз показав, що немає

достовірних даних, які б підтверджували припущення про негативний вплив анатоксинів на стан здоров'я ЛЖВ дорослого віку або про прискорення прогресування захворювання [8, 14, 17]. Отже, переваги вакцинації, як і раніше, продовжують переважати існуючі теоретичні ризики.

Нижче наведені світові та національні рекомендації щодо вакцинації АДП для ЛЖВ дорослого віку.

Для тих осіб, які отримали серію первинної вакцинації, World Health Organization (WHO) рекомендує вводити АДП для ЛЖВ дорослого віку з використанням тих самих графіків і доз, що й для імунокомпетентних осіб [18]. Ці рекомендації підкреслюють важливість вакцинації, особливо серед споживачів ін'єкційних наркотиків — однієї з груп ризику ВІЛ-інфекції, особливо в регіонах, де відсутня програма щодо обміну шприців. Так, у США у 1995–1998 роках серед усіх випадків правця 11 % припадало на споживачів ін'єкційних наркотиків. Вакцинація проти дифтерії та правця конкретно не згадується у контексті ЛЖВ дорослого віку, але рекомендована серед вагітних жінок (протягом 2-го або 3-го триместрів) та медичних працівників, які доглядають за особами, що мають ризик захворювання (наприклад, немовлята) [18, 19].

British HIV Association (BHIVA) рекомендує проводити бустерні вакцинації АДП кожні 10 років, особливо серед тих, хто знаходиться у групі ризику (наприклад, поїздка в регіони, де буде важко отримати постконтактну профілактику, пов'язану з ризиком інфікування правцем), серед тих, хто отримав повну первинну вакцинацію — 5 доз. Особам, старшим за 50 років, пропонується скоротити інтервал між бустерними дозами до 5 років. Вагітні жінки у 28–32 тижні (1 доза дифтерійного та правцевого токсодів — під час кожної вагітності). Також під час спалахів, що стосуються дифтерії. Вакцинація за показаннями рекомендується незалежно від кількості $CD4^+$, вірусного навантаження або застосування АРТ [15, 20, 21].

Не існує конкретних рекомендацій European AIDS Clinical Society (EACS), оскільки ЛЖВ дорослого віку повинні вакцинуватись згідно з рекомендаціями країни [6, 22]. Аналогічними є французькі рекомендації щодо вакцинації, включаючи бустерну імунізацію АДП кожні 10 років без змін у графіках стосовно ЛЖВ дорослого віку [23]. Такі ж самі рекомендації регламентують майже всі країни, у тому числі й Україна [24].

Американські рекомендації Centers for Disease Control and Prevention (CDC) та Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) подібним чином кажуть на користь того, щоб раніше вакциновані ЛЖВ дорослого віку отримували вакцинацію АДП кожні 10 років [19, 25]. Крім того, ВІЛ-інфіковані жінки, у разі вагітності, повинні імунізуватись під час кожної вагітності у 27–36 тижнів. Також ЛЖВ дорослого віку, які доглядають за дітьми віком до 12 місяців, слід враховувати цю вакцинацію [14, 26]. Крім того, завдяки діяльності HIV Medicine Association (HIVMA) of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), починаючи з 2009 року ВІЛ-позитивні жінки отримують рутинну профілактичну

допомогу в рамках систематичного догляду, що передбачає, зокрема, скринінг артеріального тиску, вакцинацію проти гепатиту А і В, дифтерії, правця, кашлюка, пневмококової пневмонії, скринінг щодо зловживання психоактивними речовинами і перевірку психічного здоров'я тощо [27].

Тривалість антитоксичного імунітету у ЛЖВ дорослого віку проти даних інфекційних хвороб ще недостатньо вивчена і в умовах спалаху вакцинокованих захворювань є нагальним науково-медичним питанням [18].

Так, перша робота з даної проблеми проведена у 1992 році в University of Copenhagen (Данія) у Центрі медичної паразитології. Виявлено, що у ЛЖВ дорослого віку антитоксичні антитіла проти правця були нижче від захисного рівня, а 30,77 % взагалі не були захищені проти дифтерії. Викликає інтерес те, що не було знайдено ніякого зв'язку імунного захисту зі стадіями ВІЛ-інфекції та рівнями CD4⁺ Т-лімфоцитів [28].

Інша робота була проведена на кафедрі інфекційних хвороб у University Hospital Leiden (Нідерланди) у 1995 році [29]. Результати показали, що у ЛЖВ дорослого віку рівень імунітету проти дифтерії та правця був нижчий, ніж у імунокомпетентних осіб. Когорта ЛЖВ дорослого віку була розподілена на 3 групи: 1-ша мала кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів менше за 100 кл/мкл, 2-га — 101–300 кл/мкл і 3-тя — понад 300 кл/мкл. Захисні титри антидифтерійних антитіл у цих групах мали 61, 70 та 73 % відповідно. Середній рівень антиправцевих антитіл становив 83 % і корелював із кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів. На підставі даного дослідження були зроблені перші висновки, що ЛЖВ дорослого віку більш інтенсивно втрачають імунологічну пам'ять.

У 1998 році чилійські вчені з кафедри педіатрії Pontificia Universidad Católica de Chile показали, що ЛЖВ дорослого віку не здатні формувати захисні титри протиправцевих антитіл після введення анатоксину [30]. Дослідження, що були проведені у Federal University of São Paulo (Бразилія) у ЛЖВ-жінок дорослого віку у післяпологовому періоді, показали, що у 34,4 % не було захисних титрів антитіл проти 12,9 % жінок контрольної групи до досліджуваних інфекційних хвороб. Лінійний множинний регресійний аналіз показав, що рівень антитіл проти дифтерії та правця був знижений саме через інфікування ВІЛ [31].

У США у 2008 році на базі Long Island Jewish Medical Center обстежено 158 ЛЖВ дорослого віку з приводу захисту їх проти правця. Результати показали, що 17 % не мали захисних рівнів протиправцевих антитіл [32]. Тоді ж у британському виданні Clinical and Experimental Immunology були опубліковані результати дослідження протиправцевих антитіл у ЛЖВ дорослого віку. В цій роботі показано, що після 24 тижнів АРТ частині пацієнтів проведена бустерна імунізація проти правця, а іншій не проведена. Оцінювали результати на 96-му та 156-му тижнях. Дані результати показали, що не було достовірної різниці між тими, хто отримав імунізацію, та без неї ($P = 0,2$; $P = 0,4$). Було зроблено припущення, що антиправцева відповідь, можливо, відновлюється у більшості пацієнтів при адекватному призначенні АРТ [33].

У 2010 році у Нігерії в Obafemi Awolowo University на кафедрі гематології та імунології досліджувались рівні протиправцевих антитіл у ВІЛ-позитивних осіб. Дослідження показало, що істотних відмінностей в рівнях антитіл проти правця у ВІЛ-інфікованих осіб порівняно зі здоровими не було [34].

У цей період бразильськими науковцями досліджено вплив віку на імунну відповідь при введенні правцевого анатоксину та встановлено, що АРТ складніше «відновлювати» імунну відповідь більш старшій віковій категорії ВІЛ-інфікованих осіб, що робить їх більш сприйнятливими до правця [35].

Також дослідження титрів антитоксичних антитіл було проведено у 2011 році у Pasteur Institute of Iran в Тегерані (Іран) [36]. Результати показали, що майже всі ВІЛ-інфіковані особи мали достатні рівні антитоксичних антитіл. Статистично не було виявлено суттєвої різниці у середніх рівнях сироваткових антидифтерійних антитіл у ВІЛ-позитивних осіб порівняно зі здоровими. Але виявлено більш низькі титри протиправцевих антитіл у ВІЛ-інфікованих осіб. Середній рівень антитоксичних антитіл не корелював із кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів.

У 2012 році в науковому виданні Brazilian Journal of Microbiology опубліковані дані стосовно рівнів антитоксичного імунітету проти дифтерії у ЛЖВ дорослого віку. Результати показали, що у 70 % був відсутній захист, причому не було ніякого зв'язку з рівнем CD4⁺ Т-лімфоцитів. Зазначено цікавий факт: особи, які не отримували АРТ, мали більш високий рівень протидифтерійних антитіл (середнє геометричне — 0,62 МО/мл) проти тих, які отримували АРТ (0,39 МО/мл) [37].

Дослідження антитоксичного імунітету було проведено французькими вченими у 2015 році, що відобразило низькі титри антитіл проти досліджуваних інфекційних хвороб, а саме: проти дифтерії мали захист 69,0 % (95% ДІ 63,2–74,7), проти правця — 70,7 % (95% ДІ 65,0–76,3) ВІЛ-інфікованих осіб [38].

У тому ж році групою австрійських дослідників обстежено 700 ВІЛ-інфікованих дорослих осіб і встановлено, що достатній рівень антитоксичного імунітету у даних осіб проти дифтерії дорівнював 84 та 51 % проти правця, причому здебільшого серонегативну когорту становили мігранти, що свідчить, напевно, про дефекти у вакцинальних стратегіях країн, що розвиваються. 95 % пацієнтів із показниками CD4⁺ > 200 кл/мкл не мали захисту щонайменше проти одного з досліджуваних антигенів [12]. Італійські співробітники Department of Health Sciences з University of Genoa дослідили рівень охоплення імунізацією та серопротекції проти досліджуваних інфекційних хвороб у осіб, які були інфіковані ВІЛ перинатально та на момент дослідження були вже дорослими. Так, показники охоплення вакцинацією становили 84,6 %, а достатні рівні антитоксичного імунітету мали 43,6 % осіб. І вже тут уперше було сформульовано припущення, що, незважаючи на задовільну первинну відповідь на імунізацію, в подальшому втраті імунологічної пам'яті можна запобігти додатковими стратегіями збільшення дози вакцин [39].

Результати показали, що тривалість напруженості гуморального імунітету проти досліджуваних інфекційних хвороб у ЛЖВ дорослого віку була коротше, ніж у імунокомпетентних осіб, та, згідно з діючими рекомендаціями, значна кількість пацієнтів втратила б рівень захисних антитіл, порушуючи питання про адекватність рекомендацій щодо бустерних вакцинацій кожні 10 років. Отже, результати сучасних наукових досліджень щодо щеплення ЛЖВ дорослого віку обґрунтовують ревізію існуючих національних наказів для даної категорії осіб. І лише рекомендації BHIVA пропонують більш часте введення АДП особам, старшим за 50 років. Беручи до уваги той факт, що імунна відповідь формується, але швидко згасає, є сенс частіше ревакцинувати ЛЖВ дорослого віку проти дифтерії та правця.

Висновки

Вакцинація — це іноді втрачений, але дуже важливий компонент «терапії супроводу та профілактики» ЛЖВ дорослого віку. Результати аналізу науково-практичної літератури свідчать, що у ЛЖВ дорослого віку досить часто спостерігається втрата імунологічної пам'яті про попередні імунізації і менш ефективна імунна відповідь навіть після відновлення імунної системи на фоні АРТ, що може вимагати вживання додаткових заходів, таких як оцінка рівня специфічних антитіл, доцільність бустерних вакцинацій або збільшення дози вакцин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Bhatt B, Jindal H, Sk S, Malik JS, Sangwan K, Resident J. Vaccination in HIV positive adults: need to address. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):3011-2. doi: 10.4161/21645515.2014.971645.
2. Cioe PA, Melbourne K, Larkin J. An immunization update for HIV-infected adults in the United States: review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2015 Mar-Apr;26(2):201-7. doi: 10.1016/j.jana.2014.11.006.
3. Setse RW, Siberry GK, Moss WJ, Wheeling J, Bohannon BA, Dominguez KL. Meningococcal Conjugate and Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccination Among HIV-infected Youth. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5):e152-7. doi: 10.1097/INF.0000000000001078.
4. Pinto Neto LFDS, Vieira JV, Ronchi NR. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017 Sep-Oct;21(5):515-519. doi: 10.1016/j.bjid.2017.03.021.
5. WHO-UNICEF estimates of DTP3 coverage. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/time-series/tswucoveragedtp3.html. Assesed: July 15, 2017.
6. Corre LN, Autran B. Vaccination in HIV-infected Individuals. *Future Virology*. 2012;7(1):85-102. doi:10.2217/fvl.11.128.
7. Kerneis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boelle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1130-9. doi: 10.1093/cid/cit937.
8. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-Infected Adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Aug 1; 28(8): 397-410. doi: 10.1089/apc.2014.0121.
9. Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Jan;22(1):65-70. doi: 10.1089/apc.2007.0059.
10. Spach DH. Immunizations for HIV-infected adults: indications, timing, and response. *Top HIV Med*. 2006 Dec-2007 Jan;14(5):154-8. PMID: 17237556.
11. Crane HM, Dhanireddy S, Kim HN, et al. Optimal timing of routine vaccination in HIV-infected persons. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6(2):93-99. PMID: 19358780.
12. Grabmeier-Pfistershammer K, Herkner H, Touzeau-Roemer V, Rieger A, Burgmann H, Poeppl W. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3929-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.056.
13. Moir S, Fauci AS. B-cell exhaustion in HIV infection: the role of immune activation. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014 Sep;9(5):472-7. doi: 10.1097/COH.0000000000000092.
14. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther*. 2017 Sep;6(3):303-331. doi: 10.1007/s40121-017-0166-x.
15. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Feb 10;66(5):136-138. doi: 10.15585/mmwr.mm6605e2.
16. De Milito A. B lymphocytes dysfunction in HIV infection. *Current HIV Research*. 2004 Jan;2(1):11-21. PMID: 15053337.
17. Yek C, Gianella S, Plana M, et al. Standard vaccines increase HIV-1 transcription during antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016 Sep 24;30(15):2289-2298. doi:10.1097/QAD.0000000000001201.
18. World Health Organization. Vaccine position papers. Available from: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. Accessed: Mar 30, 2017.
19. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/318/introduction>. Accessed: Mar 30, 2017.
20. Quinn KJ, McCarty EJ, Quah SP, Emerson CR, Donnelly CM. Managing vaccines: defining the remit of primary care and specialist HIV clinics in the delivery of immunization to individuals with HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2012 Feb;23(2):136-7. doi: 10.1258/ijisa.2011.011231.
21. BHIVA. Guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. Available from: <http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx>. Accessed: 30 Mar 2017.
22. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the treatment of HIV, Version 8.2, January 2017. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf. Accessed: Mar 30, 2017.
23. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients - French recommendations. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Nov;12(11):2729-2741. doi: 10.1080/21645515.2016.1207013.

24. Ministry of Health of Ukraine. Order № 551 dated August 11, 2014: On the improvement of preventive vaccination in Ukrainian. Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14>. (in Ukrainian).
25. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684.
26. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):e1-34. doi: 10.1093/cid/cit665.
27. Simonsen SE, Kepka D, Thompson J, Warner EL, Snyder M, Ries KM. Preventive health care among HIV positive women in a Utah HIV/AIDS clinic: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2014 Mar 4;14(1):37. doi: 10.1186/1472-6874-14-37.
28. Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950-59. *APMIS*. 1992;100(9):803-8. PMID: 1356366.
29. Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, van Loon AM, van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995 Nov;21(5):1197-203. PMID: 8589143.
30. Talesnik E, Vial PA, Labarca J, Mendez C, Soza X. Time course of antibody response to tetanus toxoid and pneumococcal capsular polysaccharides in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 Dec 15;19(5):471-7. PMID: 9859960.
31. Bonetti TC, Succi RC, Weckx LY, Tavares-Lopes L, de Moraes-Pinto MI. Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine*. 2004 Sep 9;22(27-28):3707-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.03.023.
32. Alagappan K, McGowan J, DeClaro D, Ng D, Silverman RA. Tetanus antibody protection among HIV-infected US-born patients and immigrants. *Int J Emerg Med*. 2008 Jun;1(2):123-6. doi: 10.1007/s12245-008-0020-8.
33. Burton CT, Goodall RL, Samri A, et al. Restoration of anti-tetanus toxoid responses in patients initiating highly active antiretroviral therapy with or without a boost immunization: an INITIO substudy. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(2):252-257. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03611.x.
34. Salawu L, Ndakotsu MA. Tetanus antibody in Nigerians living with HIV/AIDS: A preliminary report. *Malays J Microbiol*. 2010;6(2):111-114. doi: 10.21161/mjm.10708.
35. Andrade RM, Andrade AF, Lazaro MA, et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to Clostridium tetani vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:10-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181d6003b.
36. Eslamifar A, Ramezani A, Banifazl M, Aghakhani A. Tetanus and diphtheria seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus. *Iranian Journal of Pathology*. 2012;7(1):27-31.
37. Speranza FA, Ishii SK, Thuler LC, et al. Diphtheria Antibodies and T lymphocyte Counts in Patients Infected With HIV-1. *Braz J Microbiol*. 2012 Jul;43(3):946-50. doi: 10.1590/S1517-838220120003000014.
38. Mullaert J, Abgrall S, Lele N, et al. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine*. 2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036.
39. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):263-9. doi: 10.4161/hv.36162.

Отримано 20.01.2018 ■

Ревенко Г.А., Маврутенков В.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Иммунный ответ взрослых людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, на введение дифтерийного и столбнячного анатоксинов (обзор литературы)

Резюме. Рост количества людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), и значительное увеличение продолжительности их жизни на фоне антиретровирусной терапии ставят актуальные вопросы о вакцинации этих пациентов. Для подготовки статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, Global Health, Google Scholar, CyberLeninka. Анализ научно-практической литературы свидетельствует, что у ЛЖВ довольно часто наблюдается потеря иммунологической памяти о предыдущих иммунизациях и

менее эффективный иммунный ответ даже после восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии, что может потребовать дополнительных мер, например, таких как оценка уровня специфических антител, ревакцинация или увеличение дозы вакцин. Этот обзор подчеркивает важность вакцинации против дифтерии и столбняка как важной превентивной стратегии среди ЛЖВ взрослого возраста.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; иммунитет; вакцинация; дифтерия; столбняк; обзор

G.O. Revenko, V.V. Mavrutenkov

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Immune response of adult people living with human immunodeficiency virus to the introduction of diphtheria and tetanus toxoid (review of literature)

Abstract. The increase in the number of people living with human immunodeficiency virus (PLHIV) and significant increase in their life expectancy on the background of antiretroviral therapy raises the issue of vaccination of these patients. To prepare the article, we searched for information using Scopus, Web of Science, MedLine, Global Health, Google Scholar, CyberLeninka databases. The analysis of scientific and practical literature shows that PLHIV are often considered to experience a loss of immunological memory of previous immunizations

and a less effective immune response, even after the restoration of the immune system when using antiretroviral therapy, which may require additional measures, such as: assessment of the level of specific antibodies, revaccination, or increasing the dose of vaccines. This review emphasizes the importance of vaccination against diphtheria and tetanus as an important preventive strategy among PLHIV in adulthood.

Keywords: HIV-infection; vaccination; immunity; diphtheria; tetanus; review